PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61B

A2

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/13448

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. April 1997 (17.04.97)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01971

(22) Internationales Anmeldedatum: 14. Oktober 1996 (14.10.96)

(30) Prioritätsdaten:
195 38 372.9 14. Oktober 1995 (14.10.95) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten ausser US*): LASER- UND MEDIZIN-TECHNOLOGIE GMBH BERLIN [DE/DE]; Krahmerstrasse 6-10, D-12207 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): MÜLLER, Gerhard [DE/DE]; An der Rehwiese 8, D-14129 Berlin (DE).

(74) Anwalt: CHRISTIANSEN, Henning; Pacelliallee 43/45, D-14195 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

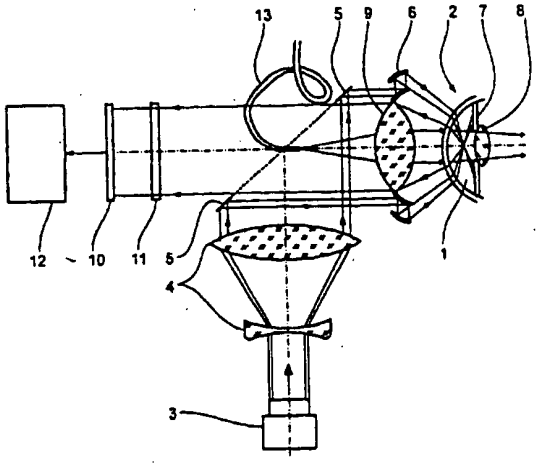
Veröffentlicht
Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: DEVICE FOR DETERMINING BLOOD GLUCOSE LEVEL

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG ZUR BLUTGLUKOSEBESTIMMUNG

(57) Abstract

The proposed device for determining blood glucose level comprises the following elements: a light source (3) for producing a measurement radiation used to illuminate a part (2) of the body using a wavelength for which the optical properties of the body part (2) depend on the concentration of the blood component in question; a light detector (10) for detecting the measurement radiation which has been attenuated in the body part (2) to a degree dependent on the said concentration; and an evaluation unit (12) for determining the concentration of the blood component as a function of the radiation detected. The illuminated body part is an eye (2) and the light detector (10) for measuring the reflected light is set up in the path of the radiation reflected or back scattered in the anterior chamber (1) of the eye. A focusing system (6) is mounted between the light source (3) and the illuminated eye (2) to prevent damage to the retina by the measurement radiation. The focusing system focuses the measurement radiation in the anterior chamber (1) of the eye in such a way that the radiation nearer to the retina is substantially blocked by the iris (7), and/or the selected wavelength of the measurement radiation lies within the absorption range of the aqueous humour in order to prevent damage to the retina.



BEST AVAILABLE COPY

(57) Zusammenfassung

Vorrichtung zur Blutglukosebestimmung mit einer Lichtquelle (3) zur Erzeugung von Meßstrahlung zur Einstrahlung auf einen Körperteil (2) mit einer Wellenlänge, bei der die optischen Eigenschaften des Körperteils (2) von der Konzentration des Blutbestandteils abhängen, einem Lichtdetektor (10) zur Erfassung der in dem Körperteil (2) konzentrationsabhängig abgeschwächten Meßstrahlung sowie einer Auswertungseinheit (12) zur Ermittlung der Konzentration des Blutbestandteils in Abhängigkeit von der erfaßten Meßsstrahlung, wobei der bestrahlte Körperteil ein Auge (2) ist und der Lichtdetektor (10) zur Reflexionsmessung im Strahlengang der in der Augenvorderkammer (1) reflektierten oder rückgestreuten Meßstrahlung angeordnet ist, zwischen der Lichtquelle (3) und dem bestrahlten Auge (2) zur Vermeidung einer Retinaschädigung durch die Meßsstrahlung eine Fokussierungsoptik (6) angeordnet ist, die die Meßtrahlung derart in der Augenvorderkammer (1) fokussiert, daß die Meßstrahlung retinaseitig im wesentlichen von der Iris (7) aufgehalten wird und/oder die Wellenlänge der Meßstrahlung zur Verhinderung einer Retinaschädigung durch die Meßstrahlung im Absorptionsbereich der Augenflüssigkeit liegt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Vorrichtung zur Blutglukosebestimmung

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur nichtinvasiven Bestimmung der Konzentration eines Blutbestandteils, insbesondere zur Blutglukosebestimmung, gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1.

Es sind Vorrichtungen zur Bestimmung der Blutglukosekonzentration bekannt, die auf dem Einfluß der Blutglukosekonzentration auf die Absorptionseigenschaften des menschlichen Körpergewebes beruhen. Die bekannten Vorrichtungen weisen deshalb eine Lichtquelle auf, die einen Körperteil der zu untersuchenden Person, beispielsweise das Ohrläppchen, die Fingerbeere oder die Innenlippe, transkutan bei glukosespezifischen Wellenlängen im Nahinfraroten oder mittleren Infraroten durchstrahlt, wobei die Meßstrahlung in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration abgeschwächt wird. Auf der gegenüberliegenden Seite des durchstrahlten Körperteils ist deshalb ein Lichtdetektor angeordnet, der die durchgelassene Meßstrahlung erfaßt und ein entsprechendes Signal einer Auswertungseinheit zuführt, die daraus die Blutglukosekonzentration berechnet.

Problematisch ist hierbei jedoch, daß das blutglukosespezifische Signal außerordentlich klein gegenüber Untergrundsignalen durch Wasser- und Gewebeabsorption ist. Insbesondere ändert sich der hohe Wert der Wasserabsorption temperaturabhängig, so daß praktisch kein aussagefähiges Meßsignal gewonnen werden kann. Ein weiterer Nachteil dieser Vorrichtungen ist darin zu sehen, daß gleichzeitig sowohl die sogenannte Gewebsglukose- als auch die Blutglukosekonzentration gemessen wird und praktisch keine Möglichkeit zur Differenzierung beider Signale besteht. Darüber hinaus sind

derartige Messungen dadurch verfälscht, daß die Lichtausbreitung im Gewebe als Vielfachstreuprozeß nicht adäquat berücksichtigt wird.

Weiterhin sind Vorrichtungen zur Blutglukosebestimmung bekannt, die auf der Ermittlung der optischen Aktivität, also der Änderung der Polarisationsrichtung durch die rechtsdrehende Glukose, des durchstrahlten Gewebes beruhen. Auch diese Vorrichtungen haben den Nachteil, daß die Lichtausbreitung im Gewebe nicht in angemessener Weise berücksichtigt wird. Darüber hinaus hängt die optische Aktivität des durchstrahlten Gewebes nicht nur von der Blutglukosekonzentration ab, sondern wird auch durch die Konzentration anderer optisch aktiver Blut- oder Gewebebestandteile beeinflußt. Ein weiterer Nachteil dieser Vorrichtungen besteht in der extremen Abhängigkeit des Meßergebnisses von der durchstrahlten Schichtdicke, die somit zusätzlich zu ermitteln ist, was nicht oder nur mit einem erhöhten technischen Aufwand möglich ist.

Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung zur nichtinvasiven Blutglukosebestimmung zu schaffen, die eine einfache und genaue Messung der Blutglukosekonzentration ermöglicht und die vorstehend genannten Nachteile der bekannten Vorrichtungen vermeidet.

Die Aufgabe wird, ausgehend von einer Vorrichtung gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1, durch die kennzeichnenden Merkmale des Anspruchs 1 gelöst.

Die Erfindung schließt die technische Lehre ein, zur Bestimmung der Konzentration eines Blutbestandteils mittels einer Lichtquelle Meßstrahlung in die Augenvorderkammer eines Auges des Probanden einzuleiten und die Intensität der

reflektierten bzw. rückgestreuten Meßstrahlung durch einen Lichtdetektor zu erfassen, um aus der konzentrationsabhängigen Intensität der reflektierten bzw. rückgestreuten Meßstrahlung die Blutkonzentration des jeweiligen Blutbestandteils zu ermitteln.

Hierbei wird erfindungsgemäß von der neuen und überraschenden Erkenntnis ausgegangen, daß die Flüssigkeit der Vorderkammer des menschlichen Auges als Ultrafiltrat des Blutplasmas zu betrachten ist und daher in strenger Korrelation einen Glukosegehalt aufweist, der dem des Blutplasmas entspricht.

Die Erfindung ist jedoch nicht auf die Bestimmung der Blutglukosekonzentration beschränkt, sondern läßt sich vielmehr zur Messung der Konzentration aller Blutbestandteile verwenden, bei denen die Konzentration in der Augenflüssigkeit eine vorgegebene Abhängigkeit von der Blutkonzentration aufweist. Auch ist die Erfindung nicht auf Menschen als Meßobjekt beschränkt, sondern auch mit Tieren anwendbar.

Gemäß der Erfindung ist deshalb vorgesehen, mittels einer ersten Lichtquelle Meßstrahlung in die Augenvorderkammer einzuleiten, wobei die Wellenlänge der Meßstrahlung zur Anregung von glukosespezifischen Ramanbanden vorzugsweise im Nahinfrarotbereich liegt. Als vorteilhaft haben sich hierbei Emissionswellenlängen im Bereich 650 nm...2,5 µm erwiesen.

Weiterhin ist gemäß der Erfindung ein Lichtdetektor vorgesehen, der zur Messung der in der Augenflüssigkeit reflektierten bzw. zurückgestreuten Meßstrahlung vor dem bestrahlten Auge angeordnet ist. Die Ermittlung der Konzentration des jeweiligen Blutbestandteils erfolgt dann durch

eine Auswertungseinheit, die eingangsseitig mit dem Lichtdetektor verbunden ist. Vorzugsweise unterzieht die Auswertungseinheit die reflektierte bzw. rückgestreute Meßstrahlung einer Fourier-Transform-Infrarot-Raman-Spektroskopie, um anschließend aus der spektralen Intensitätsverteilung die gesuchte Blutkonzentration berechnen zu können.

In einer Variante der Erfindung ist darüber hinaus vorgesehen, eine Retinaschädigung durch die Meßstrahlung zu verhindern, indem eine direkte Belichtung der Retina durch die Meßstrahlung weitgehend verhindert wird. Hierzu ist eine Fokussierungsoptik vorgesehen, welche die von der ersten Lichtquelle erzeugte Meßstrahlung derart in der Augenvorderkammer fokussiert, daß die Meßstrahlung retinaseitig im wesentlichen auf die Irisblende trifft, wodurch eine Schädigung der Retina auch bei hohen Intensitäten der Meßstrahlung verhindert wird.

Vorzugsweise weist diese Fokussierungsoptik ein hochaperturiges, kurzbrennweitiges Dunkelfeldobjektiv auf, wie es beispielsweise aus der Lichtmikroskopie bekannt ist. Das Dunkelfeldobjektiv ist hierbei vor dem Auge des Probanden angeordnet, wobei die Erregerstrahlung radial symmetrisch in die Augenvorderkammer fokussiert wird. Dabei wird der lichterfüllte Doppelkonus derart fokussiert, daß er im retinaseitigen Fokusbereich bereits wieder soweit divergent ist, daß er nicht durch die Pupille auf die Retina fällt, sondern von der Irisblende aufgehalten wird.

In einer anderen Variante der Erfindung ist dagegen vorgesehen, zur Verhinderung einer Retinaschädigung durch die Meßstrahlung eine Wellenlänge zu verwenden, die im Bereich starker Absorption von Wasser liegt. Hierbei ist zum Schutz

der Retina vor der Meßstrahlung keine separate Optik erforderlich, da die Meßstrahlung bis zum Erreichen der Retina aufgrund der Absorption durch die Augenflüssigkeit hinreichend stark abgeschwächt ist, um eine Retinaschädigung auszuschließen. Als vorteilhaft haben sich hierbei Wellenlängen oberhalb von 1,5 µm erwiesen. Die Erfassung der reflektierten bzw. zurückgestreuten Meßstrahlung erfolgt dann - wie bereits vorstehend beschrieben - durch einen Lichtdetektor und eine nachgeschaltete Auswertungseinheit, vorzugsweise unter Ausnutzung der Technologien der sogenannten Fourier-Transform-Infrarot-Raman-Spektroskopie.

In einer weiterbildenden Variante der Erfindung ist vorgesehen, das untersuchte Auge während der Messung zu fixieren. Dies ist insbesondere dann vorteilhaft, wenn - wie bereits vorstehend beschrieben - zur Verhinderung einer Schädigung der Retina durch die Meßstrahlung eine Fokussierungsoptik vorgesehen ist, die retinaseitig ein stark divergentes Strahlenbündel erzeugt, da die Wirksamkeit einer derartigen Fokussierungsoptik nur bei einer bestimmten räumlichen Lage des Auges in vollem Umfang gegeben ist und bei einer Änderung der Blickrichtung abnimmt. Die Fixierung des Auges erfolgt in dieser Variante der Erfindung, indem eine Fixiermarke in das Sichtfeld eingeblendet wird, die von dem Probanden fixiert wird und eine Ruhigstellung der Augen in einer definierten Lage bewirkt. Die Fixiermarke wird durch eine zweite Lichtquelle mit einer im sichtbaren Wellenlängenbereich liegenden Emissionswellenlänge erzeugt, deren Lichtaustrittsöffnung räumlich fixiert im Sichtfeld des Probanden angeordnet ist. Besonders vorteilhaft eignet sich hierfür ein Lichtwellenleiter, dessen eines Ende mit der zweiten Lichtquelle verbunden ist, während die Licht-

austrittsöffnung im Sichtfeld des untersuchten Auges angeordnet ist.

In einer weiteren Variante der Erfindung ist vorgesehen, zwischen dem Lichtdetektor und dem untersuchten Auge im Strahlengang der reflektierten Meßstrahlung ein optisches Filter anzuordnen, das Licht in solchen Wellenlängenbereichen unterdrückt, in denen die Intensität der rückgestreuten bzw. reflektierten Meßstrahlung nur eine geringe Abhängigkeit von der Konzentration des zu bestimmenden Blutbestandteils aufweist. Hierdurch weist der Anteil der Meßstrahlung, der den Lichtdetektor erreicht, eine wesentlich größere Abhängigkeit von der zu bestimmenden Konzentration auf, wodurch die Messung vereinfacht und die Genauigkeit gesteigert wird.

Andere vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen gekennzeichnet bzw. werden nachstehend zusammen mit der Beschreibung der bevorzugten Ausführung der Erfindung anhand der Figuren näher dargestellt. Es zeigen:

Figur 1 als bevorzugtes Ausführungsbeispiel der Erfindung eine Vorrichtung zur Bestimmung der Blutglukosekonzentration mit einer Darstellung der Strahlengänge,

Figur 2 die Anordnung der Vorrichtung aus Figur 1 während der Messung sowie

Figur 3 eine alternative Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung.

Die in Figur 1 dargestellte Vorrichtung ermöglicht eine nichtinvasive Bestimmung der Blutglukosekonzentration durch

Einleitung von Meßstrahlung in die Vorderkammer 1 eines Auges 2 und Messung des rückgestreuten bzw. reflektierten Anteils.

Hierbei wird von der Erkenntnis ausgegangen, daß die Glukosekonzentration in der Vorderkammer 1 der Augen 2 die Glukosekonzentration im Blut sehr genau widerspiegelt, so daß es zur Bestimmung der Blutglukosekonzentration ausreicht, die Glukosekonzentration in einer Augenvorderkammer 1 zu messen und daraus die Blutglukosekonzentration zu berechnen.

Die Meßstrahlung wird hierbei von einer Lichtquelle 3 erzeugt und durch eine Aufweitungsoptik 4 auf den erforderlichen Strahlquerschnitt gebracht. Anschließend wird die Meßstrahlung mit einem ringförmigen Spiegel 5 auf ein Dunkelfeldbeleuchtungsobjektiv 6 gelenkt, das die Meßstrahlung in der Vorderkammer 1 des Auges 2 so fokussiert, daß sie nach Durchlaufen des Brennpunkts auf die Irisblende 7 fällt und somit die empfindliche Retina hinter der Augenlinse 8 nicht gefährdet. Die je nach Glukosekonzentration in der Vorderkammer 1 entstehende unterschiedlich starke Ramanstrahlung wird durch die hochaperturige Linse 9 gebündelt und, bevor sie den Lichtdetektor 10 erreicht, durch ein Filter 11 geschickt, welches die störenden Strahlungsanteile unterdrückt.

Die eigentliche Berechnung der Blutglukosekonzentration erfolgt dann durch die Auswertungseinheit 12, die das Ausgangssignal des Lichtdetektors 10 zunächst einer Fourier-Transform-Infrarot-Raman-Spektroskopie unterzieht und aus der spektralen Intensitätsverteilung mittels einer Rechneinheit die Blutglukosekonzentration errechnet.

Darüber hinaus ermöglicht die dargestellte Vorrichtung eine Fixierung des Auges 2 sowie eine Engstellung der Iris 7, um eine Schädigung der empfindlichen Retina durch die Meßstrahlung zu verhindern. Hierzu wird eine Fixiermarke in das Sichtfeld eingeblendet, die von dem Probanden fixiert wird, was zum einen zu einer Fixierung des Auges 2 und zum anderen aufgrund der Helligkeit der Fixiermarke zu einer Engstellung der Irisblende 7 führt, da sich das Auge 2 selbständig an die Beleuchtungsverhältnisse anpaßt. Die Fixiermarke wird durch eine als Fixiermarkenprojektor ausgeführte zweite Lichtquelle erzeugt und über einen Lichtwellenleiter 13 in das Sichtfeld eingeblendet. Die Lichtaustrittsöffnung des Lichtwellenleiters 13 ist hierbei so vor der hochaperturigen Linse 9 angeordnet, daß die Fixiermarke nur dann die Retina vollständig erreicht, wenn sich das Auge 2 in der günstigsten Meßposition befindet.

Figur 2 zeigt zum einen die Anordnung der vorstehend nur schematisch dargestellten Vorrichtung in einem Binokular-Sichtgerät 14 und zum anderen die Benutzung des Binokular-Sichtgerätes 14 durch die zu untersuchende Person 15.

Die vorstehend beschriebene Vorrichtung ist hierbei in dem Tubus 16.1 des Binokular-Sichtgerätes 14 angeordnet, der mit einem Okular 17.1 auf das rechte Auge des Probanden 15 aufgesetzt wird. Der andere Tubus 16.2 enthält dagegen ein Display 18, das an der Übergangsstelle zu dem zugehörigen Okular 17.2 angeordnet ist. Dieses Display 18 wird von der Auswertungseinheit angesteuert und zeigt die gemessene Blutglukosekonzentration an, so daß die zu untersuchende Person 15 lediglich in das Binokular-Sichtgerät 14 hineinsehen muß und sofort die Blutglukosekonzentration angezeigt bekommt. Die erfindungsgemäße Vorrichtung ist also so ein-

fach handhabbar, daß ein Diabetiker die Ermittlung des Blutglukosewerts im Selbsttest vornehmen kann.

Figur 3 zeigt schließlich eine alternative Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Bestimmunng der Blutglukosekonzentration, wobei - wie bei dem in Figur 1 dargestellten Ausführungsbeispiel - Meßstrahlung in die Vorderkammer 1 eines Auges 2 eingeleitet und der Anteil der reflektierten bzw. rückgestreuten Meßstrahlung gemessen wird.

Die Meßstrahlung wird hierbei durch eine Lichtquelle 19 erzeugt, deren Emissionswellenlänge oberhalb von 1,5 µm liegt, so daß die Meßstrahlung von der im wesentlichen aus Wasser bestehenden Augenflüssigkeit stark absorbiert wird. Hierdurch wird vorteilhaft eine Schädigung der empfindlichen Retina durch die Meßstrahlung verhindert, da die Meßstrahlung nach dem Durchlaufen des Augeninnenraums bis zum Erreichen der Retina durch die Augenflüssigkeit hinreichend stark abgeschwächt ist, um eine Schädigung der Retina auszuschließen. Im Gegensatz zu der in Figur 1 dargestellten Ausführungsform benötigt die dargestellte Ausführungsform deshalb keine separate Fokussierungsoptik, um eine direkte Belichtung der Retina zu verhindern.

Die von der Lichtquelle 19 erzeugte Meßstrahlung wird über die Kolimationslinse 20 und den teildurchlässigen Spiegel 21 in das Sichtfeld des Auges 2 eingeblendet und von der Fokussierlinse 22 in der Vorderkammer 1 des Auges 2 fokussiert. Die von der Glukkosekonzentration abhängige Ramanstrahlung wird durch die hochaperturige Fokussierlinse 22 gesammelt und durchdringt den teildurchlässigen Spiegel 21, der für die spektrale Intensitätsverteilung der Ramanstrahlung eine hohe Transparenz aufweist. Anschließend erreicht

die reflektierte Meßstrahlung den Lichtdetektor 23, der ausgangsseitig mit der Auswertungseinheit 24 verbunden ist. Die Meßstrahlung wird von der Auswertungseinheit 24 zunächst einer Fourier-Transform-Raman-Spektroskopie unterzogen, um anschließend in Abhängigkeit von dem ermittelten Spektrum der Ramanstrahlung die Blutglukosekonzentration berechnen zu können.

Die Erfindung beschränkt sich in ihrer Ausführung nicht auf die vorstehend angegebenen bevorzugten Ausführungsbeispiele. Vielmehr ist eine Anzahl von Varianten denkbar, welche von der dargestellten Lösung auch bei grundsätzlich anders gearteten Ausführungen Gebrauch macht.

* * * * *

Ansprüche

1. Vorrichtung zur nichtinvasiven Bestimmung der Konzentration eines Blutbestandteils, insbesondere zur Blutglukosebestimmung, mit

einer ersten Lichtquelle (3, 19) zur Erzeugung von Meßstrahlung zur Einstrahlung auf einen Körperteil (2) mit einer Wellenlänge, bei der die optischen Eigenschaften des bestrahlten Körperteils (2) von der Konzentration des zu bestimmenden Blutbestandteils in dem bestrahlten Körperteil (2) abhängen,

einem Lichtdetektor (10, 23) zur Erfassung der in dem bestrahlten Körperteil (2) konzentrationsabhängig abgeschwächten Meßstrahlung sowie

einer eingangsseitig mit dem Lichtdetektor (10, 23) verbundenen Auswertungseinheit (12, 24) zur Ermittlung der Konzentration des Blutbestandteils in Abhängigkeit von der durch den Lichtdetektor (10, 23) erfaßten Meßstrahlung,

dadurch gekennzeichnet,

daß der bestrahlte Körperteil ein Auge (2) ist, wobei der Lichtdetektor (10, 23) zur Reflexionsmessung im Strahlengang der in der Augenvorderkammer (1) reflektierten oder rückgestreuten Meßstrahlung angeordnet ist,

daß zwischen der ersten Lichtquelle (3, 19) und dem bestrahlten Auge (2) zur Vermeidung einer Retinaschädigung durch die Meßstrahlung eine Fokussierungsoptik (6) angeordnet ist, die die Meßstrahlung derart in der Augenvorderkammer (1) fokussiert, daß die Meßstrahlung retinaseitig im wesentlichen von der Iris (7) aufgehalten wird und/oder daß

die Wellenlänge der Meßstrahlung zur Verhinderung einer Retinaschädigung durch die Meßstrahlung im Absorptionsbereich der Augenflüssigkeit liegt.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß die Fokussierungsoptik ein hochaperturiges und kurzbrennweitiges Dunkelfeldbeleuchtungsobjektiv (6) ist.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet,** daß die erste Lichtquelle (3) mit ihrer Lichtaustrittsrichtung quer zur optischen Achse des Dunkelfeldbeleuchtungsobjektivs (6) angeordnet ist und zur Umlenkung der von der ersten Lichtquelle (3) erzeugten Meßstrahlung auf das Dunkelfeldbeleuchtungsobjektiv (6) ein teildurchlässiger oder ringförmiger Spiegel (5) vorgesehen ist.

4. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet,** daß zur Fixierung des Auges (2) sowie zur Engstellung der Iris (7) eine zweite Lichtquelle mit einer im sichtbaren Spektralbereich liegenden Emissionswellenlänge vorgesehen ist, die mit ihrer Lichtaustrittsöffnung räumlich fixiert vor dem bestrahlten Auge (2) derart angeordnet ist, daß deren Strahlung die Retina des Auges (2) als Fixiermarke erreicht.

5. Vorrichtung nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet,** daß zur Einblendung der Fixiermarke in das Sichtfeld des bestrahlten Auges (2) ein Lichtwellenleiter (13) vorgesehen ist, der eingangsseitig mit der zweiten Lichtquelle verbunden und ausgangsseitig mit seiner Lichtaustrittsöffnung vor

dem bestrahlten Auge (2) und diesem zugewandt angeordnet ist.

6. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Wellenlänge der Meßstrahlung zur Anregung von Ramanbanden im Spektralbereich im wesentlichen zwischen 650 nm und 2,5 µm liegt.

7. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Wellenlänge der Meßstrahlung zur Verhinderung einer Retinaschädigung durch Absorption der Meßstrahlung an der Augenflüssigkeit im wesentlichen größer als 1,5 µm ist.

8. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß zwischen dem Lichtdetektor (10) und dem Auge (2) ein optisches Filter (11) angeordnet ist, das Licht in solchen Wellenlängenbereichen unterdrückt, in denen die Intensität der reflektierten oder rückgestreuten Meßstrahlung nur eine geringe Abhängigkeit von der zu bestimmenden Konzentration aufweist.

9. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet durch** die Anordnung in einem Binokularsichtgerät (14), wobei in dem einem Tubus (16.1) des Binokularsichtgerätes (14) mindestens die erste Lichtquelle (3, 19) und der Lichtdetektor (10, 23) und in dem anderen Tubus (16.2) des Binokularsichtgerätes (14) eine eingangsseitig mit der Auswertungseinheit (12, 24) verbundene optische An-

zeigeeinrichtung (18) zur Ausgabe der gemessenen Konzentration angeordnet ist.

* * * * *

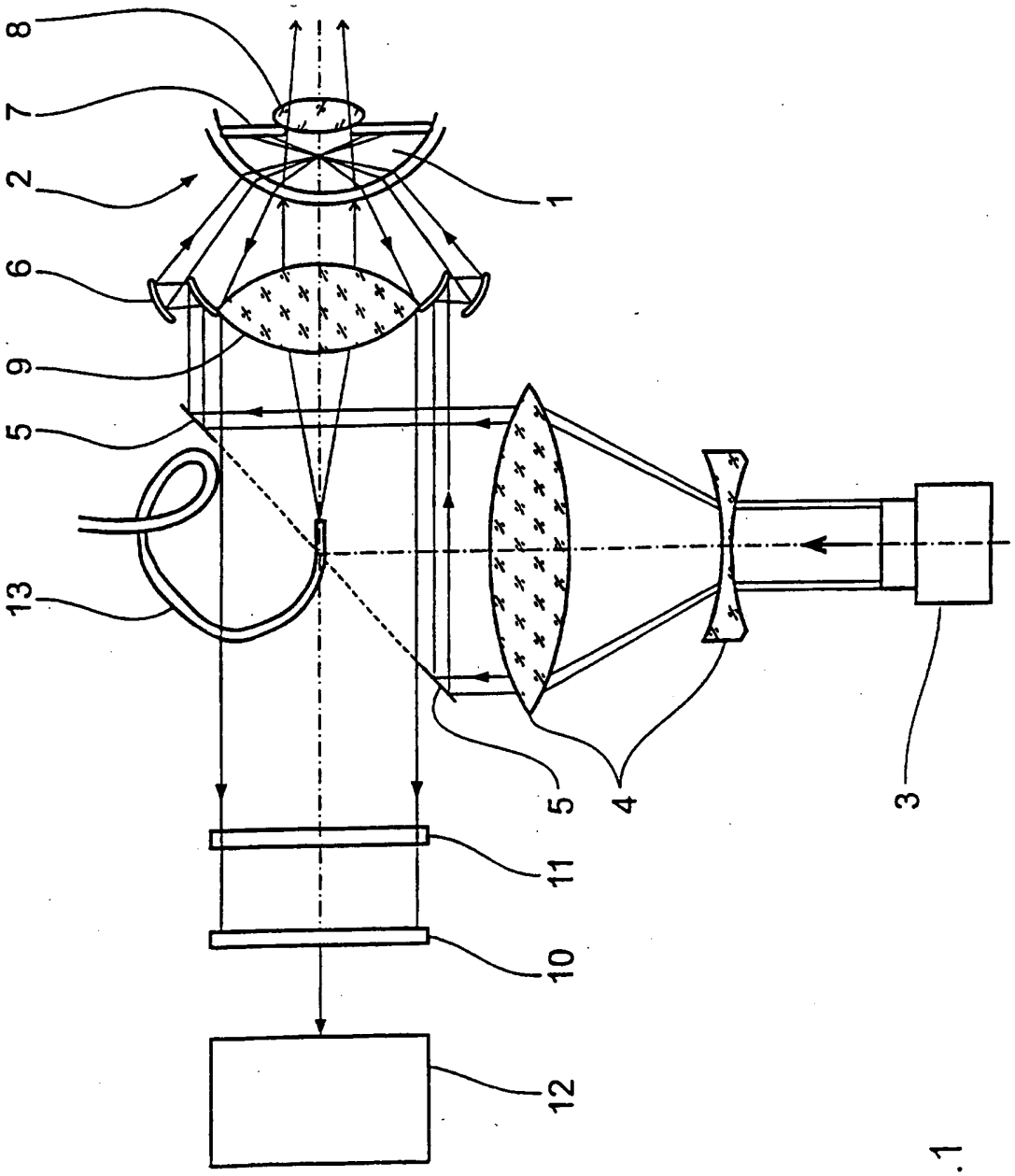


Fig.1

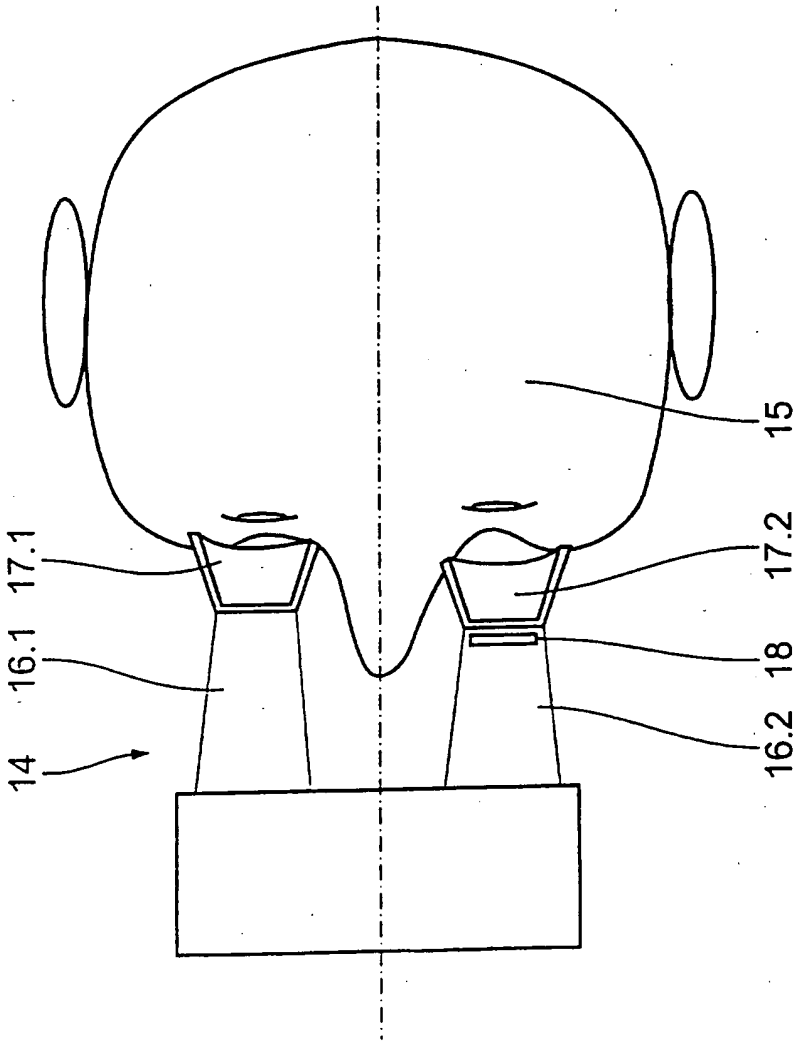


Fig.2

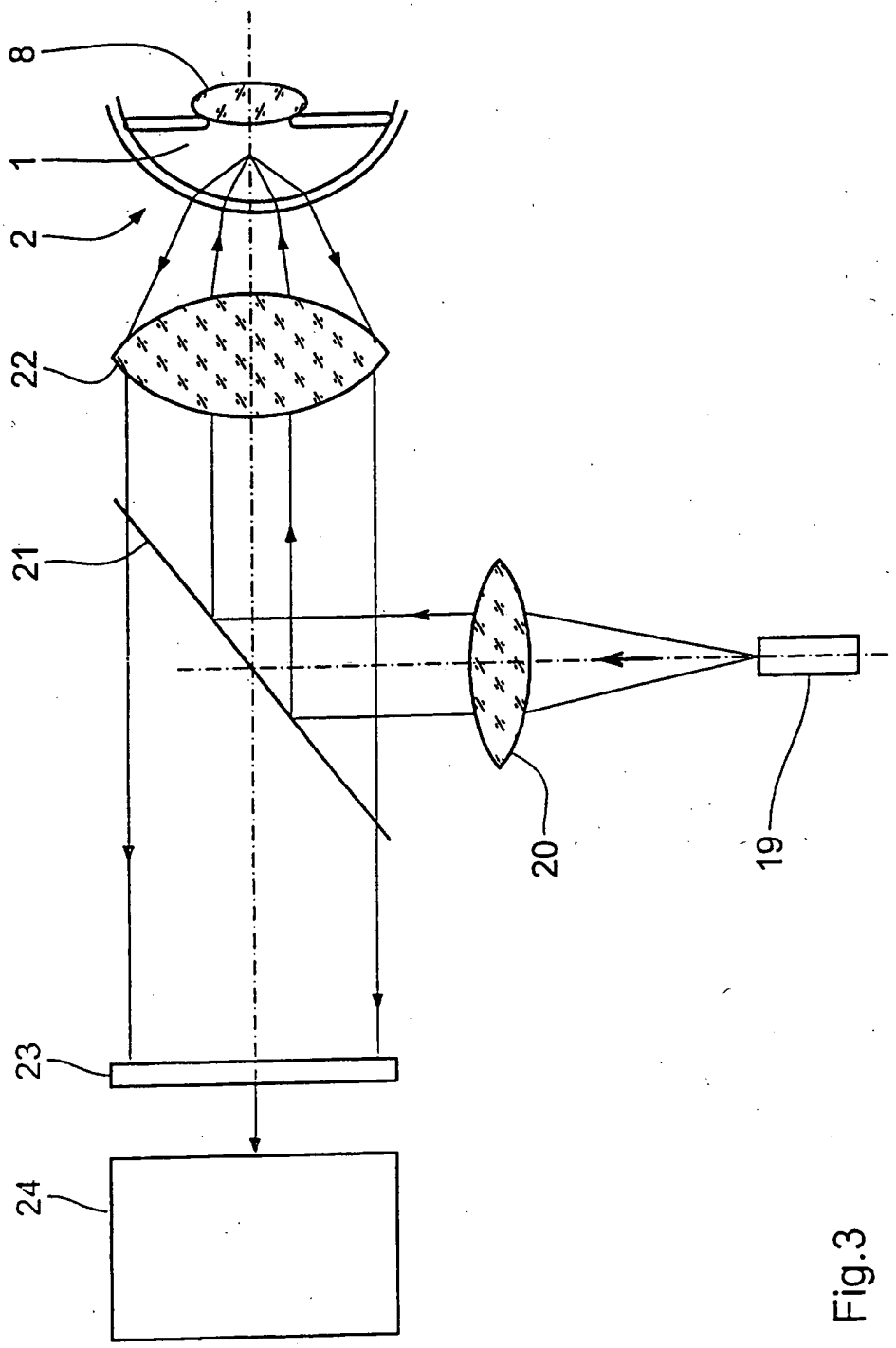


Fig.3

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : **A61B 5/00** — **A3**

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 97/13448**

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. April 1997 (17.04.97)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01971

(22) Internationales Anmeldedatum: 14. Oktober 1996 (14.10.96)

(30) Prioritätsdaten:
195 38 372.9 14. Oktober 1995 (14.10.95) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: LASER- UND MEDIZIN-TECHNOLOGIE GMBH BERLIN [DE/DE]; Krahmerstrasse 6-10, D-12207 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: MÜLLER, Gerhard [DE/DE]; An der Rehwiese 8, D-14129 Berlin (DE).

(74) Anwalt: CHRISTIANSEN, Henning; Pacelliallee 43/45, D-14195 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

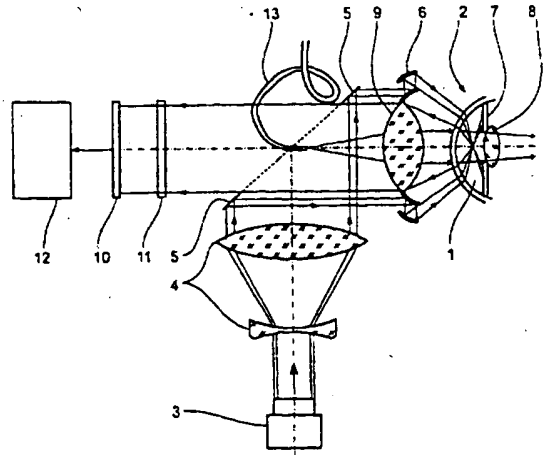
(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 29. Mai 1997 (29.05.97)

(54) Title: DEVICE FOR DETERMINING BLOOD GLUCOSE LEVEL

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG ZUR BLUTGLUKOSEBESTIMMUNG

(57) Abstract

The proposed device for determining blood glucose level comprises the following elements: a light source (3) for producing a measurement radiation used to illuminate a part (2) of the body using a wavelength for which the optical properties of the body part (2) depend on the concentration of the blood component in question; a light detector (10) for detecting the measurement radiation which has been attenuated in the body part (2) to a degree dependent on the said concentration; and an evaluation unit (12) for determining the concentration of the blood component as a function of the radiation detected. The illuminated body part is an eye (2) and the light detector (10) for measuring the reflected light is set up in the path of the radiation reflected or back scattered in the anterior chamber (1) of the eye. A focusing system (6) is mounted between the light source (3) and the illuminated eye (2) to prevent damage to the retina by the measurement radiation. The focusing system focuses the measurement radiation in the anterior chamber (1) of the eye in such a way that the radiation nearer to the retina is substantially blocked by the iris (7), and/or the selected wavelength of the measurement radiation lies within the absorption range of the aqueous humour in order to prevent damage to the retina.



(57) Zusammenfassung

Vorrichtung zur Blutglukosebestimmung mit einer Lichtquelle (3) zur Erzeugung von Meßstrahlung zur Einstrahlung auf einen Körperteil (2) mit einer Wellenlänge, bei der die optischen Eigenschaften des Körperteils (2) von der Konzentration des Blutbestandteils abhängen, einem Lichtdetektor (10) zur Erfassung der in dem Körperteil (2) konzentrationsabhängig abgeschwächten Meßstrahlung sowie einer Auswertungseinheit (12) zur Ermittlung der Konzentration des Blutbestandteils in Abhängigkeit von der erfaßten Meßsstrahlung, wobei der bestrahlte Körperteil ein Auge (2) ist und der Lichtdetektor (10) zur Reflexionsmessung im Strahlengang der in der Augenvorderkammer (1) reflektierten oder rückgestreuten Meßstrahlung angeordnet ist, zwischen der Lichtquelle (3) und dem bestrahlten Auge (2) zur Vermeidung einer Retinaschädigung durch die Meßsstrahlung eine Fokussierungsoptik (6) angeordnet ist, die die Meßtrahlung derart in der Augenvorderkammer (1) fokussiert, daß die Meßstrahlung retinaseitig im wesentlichen von der Iris (7) aufgehalten wird und/oder die Wellenlänge der Meßstrahlung zur Verhinderung einer Retinaschädigung durch die Meßstrahlung im Absorptionsbereich der Augenflüssigkeit liegt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
PCT/DE 96/01971

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61B5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 589 191 A (STARK EDWARD W) 30 March 1994 see the whole document	1,4,6-8
A	---	3,5
X	WO 93 07801 A (SCIENT GENERICS LTD) 29 April 1993 see the whole document	1,6,7
Y	---	9
X	WO 92 10131 A (GEORGIA TECH RES INST) 25 June 1992 see abstract see page 10, line 7 - page 13, line 11; figure 3	1,6,8
	--- -/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 April 1997	07.05.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Authorized officer Ferrigno, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati Application No
PCT/DE 96/01971

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 603 658 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 29 June 1994 see the whole document	1,4
A		3,5,6
X	WO 93 01745 A (GEORGIA TECH RES INST) 4 February 1993 see the whole document	1
Y		2
A		6,7
X	US 3 963 019 A (QUANDT ROBERT S) 15 June 1976 see abstract; figure 1	1
Y	US 4 720 191 A (SIEGEL AUGUSTIN ET AL) 19 January 1988 see abstract; figures	2
Y	US 4 756 305 A (MATEIK WILLIAM J ET AL) 12 July 1988 see abstract; figures	9

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat Application No
PCT/DE 96/01971

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0589191 A	30-03-94	US 5433197 A	18-07-95
		DE 69308438 D	10-04-97
WO 9307801 A	29-04-93	EP 0609341 A	10-08-94
		JP 7508426 T	21-09-95
WO 9210131 A	25-06-92	US 5243983 A	14-09-93
		AT 141478 T	15-09-96
		CA 2097602 A	15-06-92
		DE 69121589 D	26-09-96
		DE 69121589 T	02-01-97
		EP 0561872 A	29-09-93
		ES 2093243 T	16-12-96
		JP 6503245 T	14-04-94
EP 0603658 A	29-06-94	DE 4243142 A	23-06-94
		JP 6237898 A	30-08-94
		US 5535743 A	16-07-96
WO 9301745 A	04-02-93	US 5203328 A	20-04-93
		AU 661026 B	13-07-95
		AU 2373392 A	23-02-93
		CA 2113268 A	04-02-93
		EP 0597932 A	25-05-94
		JP 7500030 T	05-01-95
		US 5582168 A	10-12-96
US 3963019 A	15-06-76	NONE	
US 4720191 A	19-01-88	DE 3540916 A	21-05-87
		GB 2184912 A,B	01-07-87
		JP 62121340 A	02-06-87
		NL 8602916 A	16-06-87
US 4756305 A	12-07-88	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. s Aktenzeichen
PCT/DE 96/01971

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61B5/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 589 191 A (STARK EDWARD W) 30.März 1994 siehe das ganze Dokument	1,4,6-8
A	---	3,5
X	WO 93 07801 A (SCIENT GENERICS LTD) 29.April 1993 siehe das ganze Dokument	1,6,7
Y	---	9
X	WO 92 10131 A (GEORGIA TECH RES INST) 25.Juni 1992 siehe Zusammenfassung siehe Seite 10, Zeile 7 - Seite 13, Zeile 11; Abbildung 3	1,6,8

	-/--	

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
22.April 1997	01. 05. 97
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	**Bevollmächtigter Bediensteter** Ferrigno, A

Formblatt PCT ISA 210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat :s Aktenzeichen
PCT/DE 96/01971

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 603 658 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 29.Juni 1994 siehe das ganze Dokument	1,4
A		3,5,6

X	WO 93 01745 A (GEORGIA TECH RES INST) 4.Februar 1993 siehe das ganze Dokument	1
Y		2
A		6,7

X	US 3 963 019 A (QUANDT ROBERT S) 15.Juni 1976 siehe Zusammenfassung; Abbildung 1	1

Y	US 4 720 191 A (SIEGEL AUGUSTIN ET AL) 19.Januar 1988 siehe Zusammenfassung; Abbildungen	2

Y	US 4 756 305 A (MATEIK WILLIAM J ET AL) 12.Juli 1988 siehe Zusammenfassung; Abbildungen	9

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat :s Aktenzeichen
PCT/DE 96/01971

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0589191 A	30-03-94	US 5433197 A	18-07-95
		DE 69308438 D	10-04-97
WO 9307801 A	29-04-93	EP 0609341 A	10-08-94
		JP 7508426 T	21-09-95
WO 9210131 A	25-06-92	US 5243983 A	14-09-93
		AT 141478 T	15-09-96
		CA 2097602 A	15-06-92
		DE 69121589 D	26-09-96
		DE 69121589 T	02-01-97
		EP 0561872 A	29-09-93
		ES 2093243 T	16-12-96
		JP 6503245 T	14-04-94
EP 0603658 A	29-06-94	DE 4243142 A	23-06-94
		JP 6237898 A	30-08-94
		US 5535743 A	16-07-96
WO 9301745 A	04-02-93	US 5203328 A	20-04-93
		AU 661026 B	13-07-95
		AU 2373392 A	23-02-93
		CA 2113268 A	04-02-93
		EP 0597932 A	25-05-94
		JP 7500030 T	05-01-95
		US 5582168 A	10-12-96
US 3963019 A	15-06-76	KEINE	
US 4720191 A	19-01-88	DE 3540916 A	21-05-87
		GB 2184912 A,B	01-07-87
		JP 62121340 A	02-06-87
		NL 8602916 A	16-06-87
US 4756305 A	12-07-88	KEINE	

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☑ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.
As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.